

Docket No.: 4472-042

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of :
Yong Seo CHO, et al. : Confirmation No.
U.S. Patent Application No. : Group Art Unit:
Filed: : Examiner:

For: SYNTHESIS OF 7-MEMBERED CARBOCYCLIC COMPOUND HAVING
DIEXOMETHYLENE GROUPS

CLAIM OF PRIORITY AND
TRANSMITTAL OF CERTIFIED PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

In accordance with the provisions of 35 U.S.C. 119, Applicant hereby claims, in the present application, the priority of Korean Patent Application No. 10-2003-0064383, filed September 17, 2003. The certified copy is submitted herewith.

Respectfully submitted,

LOWE HAUPTMAN GILMAN & BERNER, LLP



William E. Beaumont
Registration No. 30,996

1700 Diagonal Road, Suite 310
Alexandria, Virginia 22314
(703) 684-1111 WEB/jd
Facsimile: (703) 518-5499
Date: April 14, 2004

TRANSLATION

**KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE**

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

Application Number : 10-2003-0064383

Date of Application : September 17, 2003

Applicant(s) : **Korea Institute of Science and Technology**

December 30, 2003

COMMISSIONER

TRANSLATION

[Title of Document] Rectified declaration of specification etc.
[Receiver] Commissioner of KIPO
[Filing Date] October 16, 2003
[Applicant]
 [Name in Korean] 한국과학기술연구원
 [Name] Korea Institute of Science and Technology
 [Code] 3-1998-007751-8
 [Relation to the case] Applicant
[Agent]
 [Name] Sang Hoon, HUH
 [Code] 9-1998-000602-6
 [General Code] 2000-040076-2
[Indication of case]
 [Appl. No.] 10-2003-0064383
 [Appl. Date] September 17, 2003
 [Examination] September 17, 2003
[Title in Korean] 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조방법
[Reason for Submission]
 [Receipt No.] 1-1-2003-0343551-31
 [Receipt Date] September 17, 2003
[Documents for Amendment] Specification etc.
[Amendment]
 [Subject to amendment] As attached
 [Method] As attached
 [Content] As attached
[Purpose] Pursuant to Article 13 of Korean Patent Law, Article 8 of Utility Model Law, I hereby report the present application as above.

Agent Sang Hoon HUH (seal)

[Fee]
 [Amendment fee] ₩ 0
 [Fee for additional examination] ₩ 0
 [Disbursement] ₩ 0
 [Total] ₩ 0

[Attached Documents] 1. Proof document of Amendment_1

[Amendment item(s)] Identification No. 22

[Method of Amendment] Correction

[Content of Amendment]

For the Lewis acid, such common Lewis acids as trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) or indium halide (InX_3 , X = Cl or Br) can be used. Most preferably, TMSOTf is used. Preferably, the Lewis acid is used in 1.0 to 1.5 equivalent of the starting material, a trimethylsilanylmethyl-allenol derivative. For the reaction solvent, common organic solvents such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dichloromethane, chloroform and ethyl acetate can be used. Most preferably, diethyl ether is used. The reaction is performed at from -90°C to room temperature (25°C) for about 3 to 5 hours.

[Amendment item(s)] Claim 7

[Method of Amendment] Correction

[Content of Amendment]

The method according to Claim 5, wherein said Lewis acid is trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) and is used in 1.0 to 1.5 equivalent of said trimethylsilanylmethyl-allenol derivative.

TRANSLATION

[Title of Document]	Application for Patent Registration
[Right]	Patent Right
[Receiver]	Commissioner of KIPO
[Filing Date]	September 17, 2003
[Title in Korean]	두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조방법
[Title in English]	SYNTHESIS OF 7-MEMBERED CYCLIC COMPOUND HAVING DIEXOMETHYLENE GROUPS
[Applicant]	
[Name in Korean]	한국과학기술연구원
[Name]	Korea Institute of Science and Technology
[Code]	3-1998-007751-8
[Agent]	
[Name]	Sang Hoon, HUH
[Code]	9-1998-000602-6
[General Code]	2000-040076-2
[Inventor]	
[Name in Korean]	조용서
[Name in English]	CHO, YONG SEO
[ID No.]	561112-1067129
[Zip Code]	130-060
[Address]	Hanshin Apt. 112-1103, Jegi 1(il)-dong, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-060, Republic of Korea
[Nationality]	KR
[Inventor]	
[Name in Korean]	장문호
[Name in English]	Chang, Moon Ho
[ID No.]	450713-1000311
[Zip Code]	135-090
[Address]	KumhyangVilla 502, Samseong-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-090, Republic of Korea
[Nationality]	KR
[Inventor]	
[Name in Korean]	고훈영
[Name in English]	KOH, HUN YEONG
[ID No.]	560919-1000116
[Zip Code]	142-777

[Address]	SK BukhansanCity Apt. 110-701, Mia 7(chil)-dong, Gangbuk-gu, Seoul, 142-777, Republic of Korea	
[Nationality]	KR	
[Inventor]		
[Name in Korean]	배애님	
[Name in English]	PAE, AE NIM	
[ID No.]	620520-2429310	
[Zip Code]	138-737	
[Address]	OgeumDaerim Apt. 7-108, Ogeum-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-737, Republic of Korea	
[Nationality]	KR	
[Inventor]		
[Name in Korean]	강현정	
[Name in English]	Kang, Hyun Jung	
[ID No.]	791001-2822212	
[Zip Code]	120-193	
[Address]	Bugahyeon 3(sam)-dong 197-7, Seodaemun-gu, Seoul, 120-193, Republic of Korea	
[Nationality]	KR	
[Exception to publication]		
[Type]	Document presentation at an academic group	
[Date]	April 18, 2003	
[Examination]	Requested	
[Purpose]	Pursuant to Article 42 of Korean Patent Law, I hereby file the present application and pursuant to Article 60 of Korean Patent Law, I hereby request for examination.	
	Agent Sang Hoon HUH (seal)	
[Fee]		
[Basic Fee]	17 pages	₩ 29,000
[Additional Fee]	0 pages	₩ 0
[Fee for claiming Priority]	0	₩ 0
[Fee for examination]	8 claims	₩ 365,000
[Total]	₩ 394,000	
[Reason for exemption]	Research Institute contributed by Government	
[Fee after exemption]	₩ 197,000	
[Attached Documents]	1. Abstract, Specification(Formal drawing)_1 2. Certificate of exception to publication (Exception to the lack of novelty)_1	



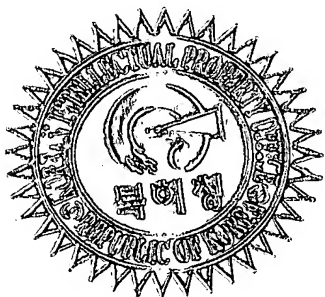
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0064383
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 09월 17일
Date of Application SEP 17, 2003

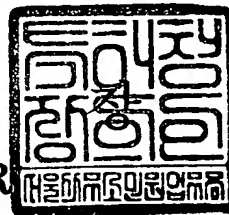
출원인 : 한국과학기술연구원
Applicant(s) KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



2003 년 12 월 30 일


특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	명세서 등 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.10.16
【제출인】	
【명칭】	한국과학기술연구원
【출원인코드】	3-1998-007751-8
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	허상훈
【대리인코드】	9-1998-000602-6
【포괄위임등록번호】	2000-040076-2
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2003-0064383
【출원일자】	2003.09.17
【심사청구일자】	2003.09.17
【발명의 명칭】	두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조 방법
【제출원인】	
【접수번호】	1-1-2003-0343551-31
【접수일자】	2003.09.17
【보정할 서류】	명세서등
【보정할 사항】	
【보정대상항목】	별지와 같음
【보정방법】	별지와 같음
【보정내용】	별지와 같음
【취지】	특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규 정에의하여 위와 같 이 제출합니다. 대리인 허상훈 (인)
【수수료】	
【보정료】	0 원
【추가심사청구료】	0 원
【기타 수수료】	0 원
【합계】	0 원



1020030064383

출력 일자: 2004/1/3

【첨부서류】

1. 보정내용을 증명하는 서류_1통

【보정대상항목】 식별번호 22

【보정방법】 정정

【보정내용】

본 발명에 따른 제조방법을 수행하는데 있어 사용되어지는 루이스산(Lewis acid)은 통상적으로 사용되는 것으로 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf), 인듐할라이드(InX_3 , $\text{X}=\text{Cl}$, Br) 등이 사용될 수 있으며, 특히 바람직하기로는 TMSOTf를 사용하는 것이다. 루이스산은 출발물질로 사용되는 트리메틸실라닐메틸-알렌올 유도체에 대하여 1.0 ~ 1.5 당량 범위로 사용하는 것이 경제적으로 보다 바람직하다. 반응용매로는 통상의 유기용매를 사용하도록 하며, 구체적으로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트 등이 포함될 수 있고, 특히 바람직하기로는 디에틸에테르를 사용하는 것이다. 반응온도는 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 상온($25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 범위를 유지하도록 하며, 반응시간은 대략 3 내지 5시간이면 충분하다.

【보정대상항목】 청구항 7

【보정방법】 정정

【보정내용】

제 5 항에 있어서, 상기 루이스산은 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf)을 사용하며, 루이스산은 상기 트리메틸실라닐메틸-알렌올 유도체에 대하여 1.0 ~ 1.5 당량 범위로 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【제출일자】 2003.09.17
【발명의 명칭】 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조방법
【발명의 영문명칭】 Synthesis of 7 membered cyclic compound having diexomethylene groups
【출원인】
 【명칭】 한국과학기술연구원
 【출원인코드】 3-1998-007751-8
【대리인】
 【성명】 허상훈
 【대리인코드】 9-1998-000602-6
 【포괄위임등록번호】 2000-040076-2
【발명자】
 【성명의 국문표기】 조용서
 【성명의 영문표기】 CHO, YONG SEO
 【주민등록번호】 561112-1067129
 【우편번호】 130-060
 【주소】 서울특별시 동대문구 제기1동 1212 한신아파트 112-1103
 【국적】 KR
【발명자】
 【성명의 국문표기】 장문호
 【성명의 영문표기】 Chang, Moon Ho
 【주민등록번호】 450713-1000311
 【우편번호】 135-090
 【주소】 서울시 강남구 삼성동 102-4 금향빌라 502
 【국적】 KR
【발명자】
 【성명의 국문표기】 고훈영
 【성명의 영문표기】 KOH, HUN YEONG
 【주민등록번호】 560919-1000116



1020030064383

출력 일자: 2004/1/3

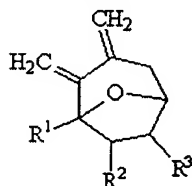
【우편번호】	142-777
【주소】	서울시 강북구 미아7동 에스케이북한산시티아파트 110-701
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	배애님
【성명의 영문표기】	PAE, AE NIM
【주민등록번호】	620520-2429310
【우편번호】	138-737
【주소】	서울시 송파구 오금동 19 오금대림아파트 7-108
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	강현정
【성명의 영문표기】	Kang, Hyun Jung
【주민등록번호】	791001-2822212
【우편번호】	120-193
【주소】	서울특별시 서대문구 북아현3동 197-7
【국적】	KR
【공지에외적용대상증명서류의 내용】	
【공개형태】	학술단체 서면발표
【공개일자】	2003.04.18
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 허상훈 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	17 면 29,000 원
【가산출원료】	0 면 0 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	8 항 365,000 원
【합계】	394,000 원
【감면사유】	정부출연연구기관
【감면후 수수료】	197,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 공지에외적용대상(신규성상실의예외, 출원시의특례)규정을 적용받 기 위한 증명서류_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 트리메틸실라닐메틸-알렌을 유도체를 출발물질로 사용하여 루이스산을 이용한 분자내 프린스 고리화 반응을 통해 제조되어지며, 디엘스-올더(Diels-Alder) 반응을 통해 또 다른 다중 고리화합물을 합성하는 중간체로서도 유용한 다음 화학식 1로 표시되는 신규 구조의 물질로서 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조방법에 관한 것이다.

【화학식 1】



상기 화학식 1에서, R¹은 C₁~C₆의 알킬기이고, R² 및 R³은 각각 수소원자이거나, 또는 R¹, R² 및 R³은 서로 이웃하는 치환기와 함께 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성한다.

【색인어】

알렌올, 7각형 고리화합물, 디엑소 메틸렌, 루이스산

【명세서】

【발명의 명칭】

두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조방법{Synthesis of 7 membered cyclic compound having diexomethylene groups}

【발명의 상세한 설명】

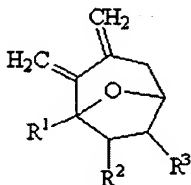
【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 트리메틸실라닐메틸-알렌을 유도체를 출발물질로 사용하여 루이스산을 이용한 분자내 프린스 고리화 반응을 통해 제조되어지며, 디엘스-올더(Diels-Alder) 반응을 통해 또 다른 다중 고리화합물을 합성하는 중간체로서도 유용한 다음 화학식 1로 표시되는 신규 구조의 물질로서 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물과 이의 제조방법에 관한 것이다.

<2> [화학식 1]

<3>



<4> 상기 화학식 1에서, R¹은 C₁~C₆의 알킬기이고, R² 및 R³은 각각 수소원자이거나, 또는 R¹, R² 및 R³은 서로 이웃하는 치환기와 함께 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성한다.

<5> 7각형 고리화합물(7 membered cyclic compound)은 생체 활성을 가지는 천연물이나 의약품에서 중요한 구성성분이다. 7각형 고리화합물은 세포분열에 관여한다하여 현재 유전학에서 중요시 취급되고 있다. 그 예로서, 통풍(gout)의 치료에 유효한 것으로 알려져 있는 콜히친(Colchicine) [*J. Org. Chem.* 1985, 50, 3425-3427] 약물 역시 7각형 고리를 핵심 구조로 가지는 삼중 고리화합물이기도 하다. 최근 발표된 바에 의하면, 콜히친 유도체들은 일반적인 암세포와 이들의 저항성 유전형(MDR)에 대하여 높은 세포독성을 갖는 것으로 밝혀져 있다.

<6> 따라서, 7각형 구조를 가지는 고리화합물은 그 자체로서 생활성이 우수한 것으로 알려져 있으므로, 새로운 구조의 7각형 고리화합물의 개발은 신약 개발에 있어 선행되어야 할 과제이기도 하다.

<7> 또한, 고리화합물이 다이엑소메틸렌기를 포함하는 경우에는 디엘스-올더(Diels-Alder) 반응을 통해 또 다른 다중고리 화합물로 확장시킬 수 있는 바, 본 발명이 합성한 신규 구조의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 두 개의 엑소 메틸렌기를 가지고 있으므로 디엘스-올더(Diels-Alder) 반응에 의해 다중고리 화합물을 합성을 위한 중간체로서 매우 유용하게 사용될 수 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<8> 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물을 제공하는데 그 목적이 있다.

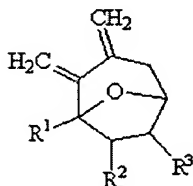
<9> 또한, 본 발명은 트리메틸실라닐메틸-알렌올 유도체를 출발물질로 사용하여 루이스산을 이용한 분자내 프린스 고리화 반응을 수행하여 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물을 제조하는 방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

【발명의 구성 및 작용】

<10> 본 발명은 다음 화학식 1로 표시되는 신규 구조의 7각형 고리화합물을 그 특징으로 한다.

<11> [화학식 1]

<12>



<13> 상기 화학식 1에서, R¹은 C₁~C₆의 알킬기이고, R² 및 R³은 각각 수소원자이거나, 또는 R¹, R² 및 R³은 서로 이웃하는 치환기와 함께 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성한다.

<14> 또한, 본 발명은 트리메틸실라닐메틸-알렌올 유도체를 루이스산 존재 하에서 분자내 프린스 고리화 반응하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 방법을 또 다른 특징으로 한다.

<15> 이와 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

<16> 본 발명이 합성하는 상기 화학식 1로 표시되는 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물은 신규 화합물이며, 의약품의 유효활성 물질로서 그리고 다중고리 화합물 합성을 위

한 중간체로서 사용될 수 있는 등 의약 및 정밀화학 분야에서 유용하게 적용될 수 있는 신규 물질이다.

<17> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 구체적으로 예시하면 다음과 같은 화합물이 포함될 수 있다 :

<18> 상기 R^1 은 $C_1 \sim C_3$ 의 알킬기이고, R^2 및 R^3 은 각각 수소원자인 화합물,

<19> 상기 R^1 및 R^2 가 서로 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성하고, R^3 은 수소원자인 화합물,

<20> 상기 R^2 및 R^3 가 서로 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성하고, R^1 은 수소원자인 화합물.

<21> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 포함하는 바, 트리메틸실라닐메틸-알렌을 유도체를 루이스산 존재 하에서 분자내 프린스 고리화 반응하여 제조하는 것으로 구성된다.

<22> 본 발명에 따른 제조방법을 수행하는데 있어 사용되어지는 루이스산(Lewis acid)은 통상적으로 사용되는 것으로 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf), 인듐할라이드(InX_3 , $X=Cl, Br$) 등이 사용될 수 있으며, 특히 바람직하기로는 TMSOTf를 사용하는 것이다. 루이스산은 출발물질로 사용되는 상기 화학식 2로 표시되는 화합물에 대하여 1.0 ~ 1.5 당량 범위로 사용하는 것이 경제적으로 보다 바람직하다. 반응용매로는 통상의 유기용매를 사용하도록 하며, 구체적으로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트 등이 포함될 수 있고, 특히 바람직하기로는 디에틸에테르를 사

용하는 것이다. 반응온도는 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 상온($25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 범위를 유지하도록 하며, 반응시간은 대략 3 내지 5시간이면 충분하다.

<23> 상기한 바와 같은 본 발명에 따른 분자내 프린스 고리화 반응은 비교적 반응이 간결하고 제조 수율도 높아 산업적 이용 가능성은 매우 높다.

<24> 또한, 본 발명에서 합성한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 의약 및 정밀화학 분야에서 유용하게 사용될 수 있는 바, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 디엑소메틸렌 구조를 가지는 화합물로 두 개의 메틸렌기를 이용하여 디엘스-올더(Diels-Alder) 반응을 수행하게 되면 또 다른 다중고리 화합물을 합성할 수 있다.

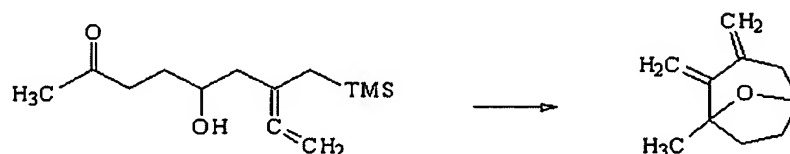
<25>



<26> 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 다음의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<27> 실시예 1. 1-메틸-2,3-다이메틸렌-8-옥사-바이시클로[3.2.1]옥탄

<28>

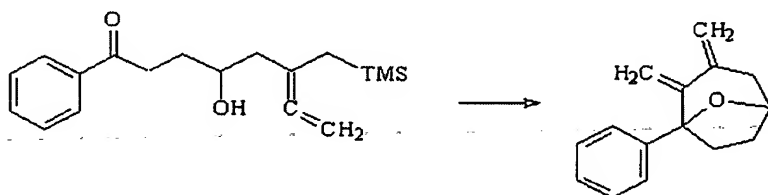


<29> 질소 대기 하에서 5-하이드록시-7-트리메틸실라닐메틸-노나-7,8-디엔-2-온 (86 mg, 0.36 mmol)에 디에틸에테르 1.50 mL를 넣고 -78 °C에서 교반하다가, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄 설포네이트(TMSOTf; 64.7 μ l, 0.36 mmol)를 넣었다. 반응 혼합물을 교반하면서 반응 온도를 서서히 약 3시간동안 상온으로 올린 후, 상온에서 30분간 교반하였다. 반응이 완결되면 H₂O를 넣어주고 5분 정도 교반하다가, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)에 묶어서 물과 포화 소금물로 씻어준 후 혼합물에서 유기층을 분리하여 무수 황산마그네슘(MgSO₄)으로 건조하였다. 감압 하에 용매를 제거하고 남겨진 물질을 판크로마토그래피(EtOAc/n-Hexane=1/5)로 정제하여 생성물 51 mg(94%)을 얻었다.

<30> ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 5.17(s, 1H), 5.29(s, 1H), 4.78(t, 2H, $J=5.6$ Hz), 4.53(s, 1H), 2.69(d, 1H, $J=12.1$ Hz), 2.36(m, 2H), 1.85(m, 3H), 1.51(s, 3H); ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) δ 152.51, 143.41, 112.19, 104.33, 81.86, 76.23, 42.42, 37.47, 30.22, 22.87 ppm.

<31> 실시예 2. 2,3-다이메틸렌-1-페닐-8-옥사-바이시클로[3.2.1]옥탄의 합성

<32>



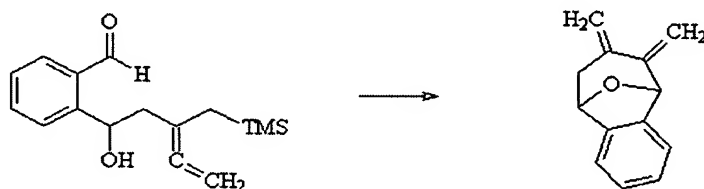
<33> 질소 대기 하에서 출발 물질 4-하이드록시-1-페닐-6-트리메틸실라닐메틸-옥타-6,7-다이엔-1-온(110 mg, 0.36 mmol)에 디에틸에테르 1.50 mL를 넣고 -78 °C에서 교반하다가, TMSOTf(64.7 μ l, 0.36 mmol)를 넣었다. 반응 혼합물을 교반하면서 반응 온도를 서서히 약 3시간동안 상온으로 올린 후, 상온에서 30분간 교반하였다. 반응이 완결되면 H₂O를 넣어주

고 5분 정도 교반하다가, 반응 혼합물을 EtOAc에 묶어서 물과 포화 소금물로 씻어준 후 혼합물에서 유기층을 분리하여 무수 MgSO_4 로 건조하였다. 감압 하에 용매를 제거하고 남겨진 물질을 관크로마토그래피(EtOAc/n-Hexane=1/5)로 정제하여 생성물 74 mg(96%)을 얻었다.

<34> ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.33(m, 5H), 5.20(s, 1H), 4.94(s, 1H), 4.87(s, 1H), 4.74(s, 1H), 3.99(s, 1H), 2.84(d, 1H, $J=17$ Hz), 2.39(t, 1H, $J=7.9$ Hz), 2.29(d, 1H, $J=14.2$ Hz), 2.17(m, 2H), 1.92(m, 1H); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ 153.75, 143.58, 143.10, 128.06, 127.27, 127.00, 112.46, 108.18, 86.98, 76.04, 42.55, 37.17, 29.73 ppm.

<35> 실시예 3. 9,10-다이메틸렌-12-옥사-트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2,3,5-트리엔의 합성

<36>



<37> 질소 대기 하에서 출발물질 2-(1-하이드록시-3-트리메틸실라닐메틸-펜타-3,4-다이에닐)-벤즈알데히드(358 mg, 1.30 mmol)에 디에틸에테르 5.2 mL를 넣고 -78°C 에서 교반하다가, TMSOTf (235 μl , 1.30 mmol)를 넣었다. 반응 혼합물을 교반하면서 반응 온도를 서서히 약 3 시간동안 상온으로 올린 후, 상온에서 30분간 교반하였다. 반응이 완결되면 H_2O 를 넣어주고 5분 정도 교반하다가, 반응 혼합물을 EtOAc에 묶어서 물과 포화 소금물로 씻어준 후 혼합물에서 유기층을 분리하여 무수 MgSO_4 로 건조하였다. 감압 하에 용매를 제거하고 남겨진 물질을 관크로마토그래피(EtOAc/n-Hexane=1/6)로 정제하여 생성물 185 mg(77%)을 얻었다.

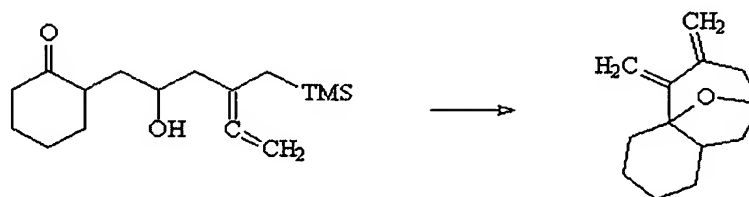
<39> 실시예 4. 9,10-다이메틸렌-11-옥사-트리시클로[5.3.1.0^{1,5}]운데칸의 합성

The reaction scheme shows a linear precursor on the left and a macrocyclic product on the right, connected by a right-pointing arrow. The precursor is a cyclopentanone ring attached to a chain containing a hydroxyl group, an aldehyde group, and a trimethylsilyl (TMS) ether. The product is a large macrocycle with a cyclic acetal (1,3-dioxolane) ring fused to the cyclopentanone ring, and a terminal vinyl group.

<42> ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 5.17(s, 1H), 5.04(s, 1H), 4.81(s, 2H), 4.58(t, 1H, $J=6.3$ Hz), 2.73(dd, 1H, $J_1=14.6$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 2.35(m, 1H), 2.17(m, 2H), 1.81(m, 6H), 1.38(m, 1H); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ 150.59, 144.25, 111.22, 103.66, 94.02, 77.70, 47.06, 41.53, 40.88, 34.60, 32.77, 25.02 ppm.

<43> 실시예 5. 10,11-다이메틸렌-12-옥사-트리시클로[6.3.1.0^{1,6}] 도데칸의 합성

<44>

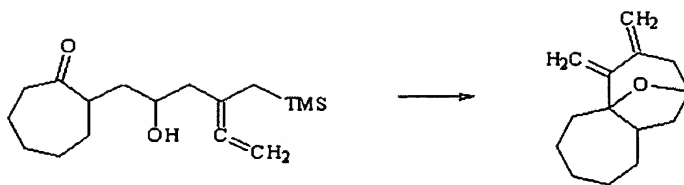


<45> 질소 대기 하에서 2-(2-하이드록시-4-트리메틸실라닐메틸-헥사-4,5-다이에닐)-시클로헥사논(100 mg, 0.36 mmol)에 디에틸에테르 1.5 mL를 넣고 -78 °C에서 교반하다가, TMSOTf(64.5 μ l, 0.36 mmol)를 넣었다. 반응 혼합물을 교반하면서 반응 온도를 서서히 약 3시간동안 상온으로 올린 후, 상온에서 30분간 교반하였다. 반응이 완결되면 H₂O를 넣어주고 5분 정도 교반하다가, 반응 혼합물을 EtOAc에 묶어서 물과 포화 소금물로 씻어준 후 혼합물에서 유기층을 분리하여 무수 MgSO₄로 건조하였다. 감압 하에 용매를 제거하고 남겨진 물질을 판크로마토그래피(EtOAc/n-Hexane=1/6)로 정제하여 생성물 53 mg(78%)을 얻었다.

<46> ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 5.20(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.79(s, 1H), 4.74(s, 1H), 4.51(s, 1H), 2.70(d, 1H, *J*=13.7 Hz), 2.15(d, 1H, *J*=14.3 Hz), 1.96(m, 4H), 1.65(m, 5H), 1.22(m, 2H); ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) δ 153.22, 143.83, 112.17, 106.14, 82.65, 73.73, 43.35, 42.09, 38.11, 31.43, 29.61, 23.21, 20.54 ppm.

<47> 실시예 6. 11,12-다이메틸렌-13-옥사-트리시클로[7.3.1.0^{1,7}] 트리데칸의 합성

<48>



<49>

질소 대기 하에서 2-(2-하이드록시-4-트리메틸실라닐메틸-헥사-4,5-디에닐)-시클로헵타논(95 mg, 0.32 mmol)에 에테르 1.30 mL를 넣고 -78°C 에서 교반하다가, TMSOTf($58.4\ \mu\text{L}$, 0.32 mmol)를 넣었다. 반응 혼합물을 교반하면서 반응 온도를 서서히 약 3시간동안 상온으로 올린 후, 상온에서 30분간 교반하였다. 반응이 완결되면 H_2O 를 넣어주고 5분 정도 교반하다가, 반응 혼합물을 EtOAc에 묶어서 물과 포화 소금물로 씻어준 후 혼합물에서 유기층을 분리하여 무수 MgSO_4 로 건조하였다. 감압 하에 용매를 제거하고 남겨진 물질을 관크로마토그래피(EtOAc/n-Hexane=1/6)로 정제하여 생성물 59 mg(90%)을 얻었다.

<50>

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ 5.18(s, 1H), 5.10(s, 1H), 4.76(s, 1H), 4.49(s, 1H), 2.69(d, 1H, $J=14.2$ Hz), 2.14(d, 1H, $J=14.4$ Hz), 1.90(m, 5H), 1.54(m, 4H), 1.50(m, 2H), 1.18(m, 2H); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ 153.59, 144.90, 111.98, 105.15, 86.91, 75.53, 47.81, 42.55, 40.41, 34.63, 34.00, 31.98, 29.72, 25.08 ppm.

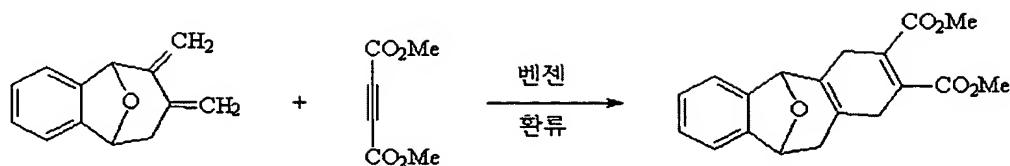
<51>

참고예. 9,10-다이메틸렌-12-옥사-트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2,3,5-트리엔을 이용한 디엘스-올더 반응의 예

<52>

다음은 본 발명에서 합성한 화학식 1의 화합물을 이용하여 디엘스-올더 반응에 의해 또 다른 다중고리 화합물을 합성한 일례이다.

<53>



<54>

질소 대기 하에서 출발 물질 9,10-다이메틸렌-12-옥사- 트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2,3,5-트리엔(37 mg, 0.2 mmol)에 벤젠 2.0 mL를 넣고, 다이메틸 아세틸렌 다이카르복실레이트(85.62 mg, 0.6 mmol)를 넣은 후 85 °C에서 5시간 동안 환류하며 교반하였다. 반응이 완결되면 H₂O를 넣어주고 5분 정도 교반하다가, 반응 혼합물을 에틸아세테이트에 뭍혀서 물과 포화 소금물로 씻어준 후 혼합물에서 유기층을 분리하여 무수 MgSO₄로 건조하였다. 감압 하에 용매를 제거하고 남겨진 물질을 판크로마토그래피(EtOAc/n-Hexane=1/6)로 정제하여 생성물 39 mg(60%)을 얻었다.

<55> ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.17(m, 4H), 5.42(d, 1H, *J*=5.97 Hz), 4.92(s, 1H), 3.77(s, 1H), 3.73(s, 1H), 2.84(m, 6H); ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 147.7, 142.9, 133.6, 131.2, 130.4, 128.2, 127.4, 127.3, 121.4, 119.7, 117.8, 79.9, 78.8, 52.7, 32.9, 32.4, 28.9 ppm

【발명의 효과】

<56> 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명은 다음과 같은 특징이 있다 :

<57> 1) 트리메틸실라닐메틸-알렌을 유도체를 출발물질로 사용하여 다양한 구조의 다이 메틸렌 고리화합물을 제조할 수 있다. 2) 제조 반응이 간결하다. 3) 제조 수율이 높다. 4) 다이엑소메틸렌 고리화합물은 디엘스-올더(Diels-Alder) 반응을 통해 또 다른 고리를 확장



1020030064383

출력 일자: 2004/1/3

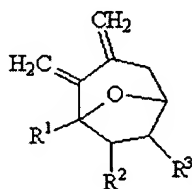
시켜, 정밀화학분야에서 매우 중요한 7각 고리를 포함하는 다중고리 화합물 제조를 위한 중간
체로 유용하다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

다음 화학식 1로 표시되는 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7각형 고리화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R^1 은 $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기이고, R^2 및 R^3 은 각각 수소원자이거나, 또는 R^1 , R^2 및 R^3 은 서로 이웃하는 치환기와 함께 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성한다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 R^1 은 $C_1 \sim C_3$ 의 알킬기이고, R^2 및 R^3 은 각각 수소원자인 것을 특징으로 하는 화합물.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 가 서로 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성하고, R^3 은 수소원자인 것을 특징으로 하는 화합물.

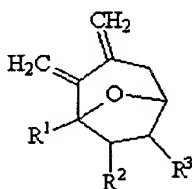
【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 상기 R^2 및 R^3 가 서로 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성하고, R^1 은 수소원자인 것을 특징으로 하는 화합물.

【청구항 5】

트리메틸실라닐메틸-알렌을 유도체를 루이스산 존재 하에서 분자내 프린스 고리화 반응하여 제조하는 것을 특징으로 하는 다음 화학식 1로 표시되는 두 개의 엑소 메틸렌을 가지는 7 각형 고리화합물의 제조방법 :

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R^1 은 $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기이고, R^2 및 R^3 은 각각 수소원자이거나, 또는 R^1 , R^2 및 R^3 은 서로 이웃하는 치환기와 함께 결합하여 5 내지 10각형의 지방족 또는 방향족 고리를 형성한다.

【청구항 6】

제 5 항에 있어서, 상기 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 다이클로로메탄 및 클로로포름 중에서 선택 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 7】

제 5 항에 있어서, 상기 루이스산은 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf)을 사용하며, 루이스산은 상기 화학식 2로 표시되는 화합물에 대하여 1.0 ~ 1.5 당량 범위로 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 8】

제 5 항에 있어서, 상기 반응온도는 $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 상온($25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.